UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1974

136

136

RESULTATS DU TRAITEMENT ANTEPARTUM PAR LES GLUCOCORTICOIDES POUR LA PREVENTION DU SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE CHEZ LE PREMATURE

THESE

présentée

par BAUD Brigitte

soutenue publiquement le 14 Mai 1974

pour obtenir le grade de DOCTEUR en MEDECINE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544715_0009

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1974

RESULTATS DU TRAITEMENT ANTEPARTUM PAR LES GLUCOCORTICOIDES POUR LA PREVENTION DU SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE CHEZ LE PREMATURE

THESE

présentée

par BAUD Brigitte

soutenue publiquement le 14 Mai 1974

pour obtenir le grade de DOCTEUR en MEDECINE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Université CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE
8, avenue Rockfeller
69008 LYON

- Président de l'Université : Professeur J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : Professeur R. TOURAINE
- Deuxième Vice-Président : M. P. PONCET
- Troisième Vice-Président : M. C. BADOR

++++++++++++++++

- Secrétaire Général : M. RAMBAUD

++++++++++++++++

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université :

MEDECINE : Grange-Blanche - Directeur : Professeur D. GERMAIN
Alexis-Carrel - Directeur : Professeur C. GIROD
Sud-Ouest - Directeur : Professeur J. ROBERT
Lyon-Nord - Directeur : Professeur J.P. GARIN
Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

Biologie Humaine - Directeur : Professeur J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation - Directeur : Docteur A. MORGON (Maître de Conférences Agrégé)

Sciences Pharmaceutiques - Directeur : Professeur M. CARRAZ

Sciences Odontologiques - Directeur : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Président du Conseil d'U.E.R. : Professeur R. GUILLET
Directeur : M.A. MILLON

Mathématiques - Directeur : Professeur G. MAURY

Physique - Directeur : Professeur R. UZAN

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur J. HUET

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur J. BRUN

Sciences Physiologiques - Directeur : M.R. FONTANGES (Maître de Conférences Agrégé)

Institut Universitaire de Technologie n° 1 : Directeur : Professeur B. POUYET

Institut Universitaire de Technologie n° 2 : Directeur : M.J. GALLET Directeur E.N.S.A.M.

Observatoire - Directeur : Professeur BIGAY J.H.

Physique Nucléaire - Directeur : Professeur A. SARAZIN

Mécanique - Directeur : Professeur J. MATHIEU

++++++++++++++++

UNIVERSITE Claude B E R N A R D - LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANGE BLANCHE

COMPOSITION DU JURY

MM.	Le Professeur MAGNIN (Président)	U.E.R. Grange Blanche
	Le Professeur Agrégé SALLE	U.E.R. Grange Blanche
	Le Professeur Agrégé DARGENT	U.E.R. Grange Blanche
	Le Professeur Agrégé THOULON	U.E.R. Sud-Ouest

A notre Président de Jury

Monsieur le Professeur MAGNIN

Il a créé avec déférence et affabilité une unité d'enseignement, un service où chacun est encouragé et guidé.

Qu'il reçoive, en cette heure, nos remerciements et l'humble témoignage de notre respect et de notre admiration.

A nos juges

A Monsieur le Progesseur Agrégé SALLE

que je remercie pour sa patience
devant mon ignorance.
Ses hautes qualités intellectuelles,
son enthousiasme et sa disponibilité
sont pour nous l'exemple du médecin.

A Monsieur le Professeur Agrégé DARGENT
A Monsieur le Professeur Agrégé THOULON

Ils nous font l'honneur de
leur présence à ce Jury.

A Monsieur BIRON

Son aide a été précieuse et il n'a
pas ménagé son temps pour nous.

A Monsieur GAGNAIRE
A Monsieur FARGIER

A Mademoiselle CHABRE
A Mademoiselle DORLEAC

A Mesdames les Secrétaires

qui m'ont donné de nombreux renseignements
avec gentillesse et spontanéité.

AUX MEMBRES CHERS DE MA FAMILLE

Leur dévouement est sans limite

-:-:-:-:-:-

De récents travaux ont montré que les glucocorticoïdes pouvaient stimuler la maturité pulmonaire du foetus chez l'animal.

En 1972, LIGGINS et ses collaborateurs proposent une méthode de traitement préventif des membranes hyalines du prématuré par les glucocorticoïdes en antépartum.

Cette méthode a été appliquée dans la clinique obstétricale du Professeur MAGNIN sur l'initiative du Professeur SALLE.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel des expériences qui ont permis d'élaborer cette méthode, dans un deuxième temps nous étudierons les résultats.

I° P A R T I E

A) EXPERIENCES CHEZ L'ANIMAL

I° - Hypophysectomies chez l'agneau

LIGGINS a constaté que l'électrocoagulation de 70 % de l'hypophyse foetale, in utéro, retardait la naissance de 10 à 37 jours, obligeant même à pratiquer une césarienne dans les cas extrêmes. Ces observations confirmaient la place du système hypophysaire dans la durée de gestation (hypothèse déjà soulevée par deux séries de constatations : les cas d'anencephalie humaine associée à des grossesses prolongées (Réa) et les anomalies hypothalamo-hypophysaires retrouvées chez des agneaux nés bien après terme lorsque les brebis avaient été élevées avec une herbe toxique).

2° - Réciproquement, l'administration d'ACTH à des foetus de 88 à 128 jours entrainait une naissance prématurée 4 à 7 jours après. Ces animaux étaient, pour la plupart, tout aussi viables que ceux nés à terme (130-142 jours) et les poids des surrénales étaient comparables.

Il en a déduit une relation entre l'activité surrénalo-hypophysaire, la viabilité à la naissance, et la durée de gestation.

Dans les mêmes conditions, les perfusions de déxaméthasone ont entraîné une naissance prématurée. Sur 10 agneaux nés prématurément après des perfusions de déxaméthasone 6 n'ont pas présenté de signe de détresse respiratoire à la naissance.

Les poumons étaient en partie remplis d'air (expansion des lobes supérieurs, et dans un cas, des lobes inférieurs).

Avant 122-126 jours, le poumon n'a pas atteint un degré de maturité pulmonaire suffisant, et les alvéoles pulmonaires restent collabés à la naissance (BRUMLEY & AVERY).

Or, la persistance de l'expansion des poumons observée chez les animaux traités par les corticostéroïdes, fait suggérer à LIGGINS que la maturité pulmonaire pouvait être accélérée par les corticostéroïdes.

B) ACTION des CORTICOSTEROIDES sur la MATURITE PULMONAIRE (AVERY)

Après avoir reçu de l'hydrocortisone avant la naissance, des agneaux présentent un taux de survie supérieur de 40 % dans les premières minutes de la vie.

- L'expansion pulmonaire sous une pression de 40 cm d'H_2O est plus importante.
- La tension de surface mesurée sur des échantillons de poumons est diminuée de 15 %,
- Alors que le rapport $\frac{\text{poids des poumons}}{\text{poids du corps}}$ reste identique.

L'augmentation du temps de survie est fonction de la maturité pulmonaire et en particulier des systèmes enzymatiques qui seraient accélérés par les corticostéroïdes, soit dans leur synthèse, soit dans leur sécrétion.

C) LES FACTEURS TENSIO ACTIFS

Les alvéoles pulmonaires sont entièrement recouverts d'un film liquidien, et peuvent être assimilés à une sphère.

A l'interface liquide/air se développe donc une tension superficielle.

L'étude des extraits pulmonaires, au moyen de la balance de WILHEMY par CLEMENTS, montre que leur tension de surface

varie en fonction de la surface alvéolaire et de leur état de distension, évitant ainsi l'atélectasie lors de l'expiration.

Après destruction du film alvéolaire, ces variations physiologiques ne se produisent plus. Les facteurs tensio-actifs ou surfactants tendraient donc à abaisser la tension superficielle dans les alvéoles de petit rayon lorsque la pression intra-alvéolaire augmente, empêchant que les petits alvéoles ne se vident ver les grandes (PARIENTE).

a) Lieu de formation

Des études en microscopie électronique ont mis en évidence des systèmes tensio-actifs au niveau du film de revêtement alvéolaire. Les figures myéliniques des pneumocytes de type 2 seraient les précurseurs du surfactant.

b) Structure

Il s'agirait de substances phospholipidiques dont la forme active serait la forme racémique de la lécithine (JOLY).

c) Synthèse et sécrétion

- la synthèse du surfactant serait stimulée par les glucocorticoïdes
  les hormones thyroïdiennes
  et l'héroïne.
- la sécrétion des cellules de type 2 apparaît à la naissance.

d) Devenir

Le surfactant a tendance à se résorber dans les capillaires pulmonaires. On a pu démontrer que le surfactant était contenu dans les vésicules de pinocytose des cellules endothéliales capillaires.

e) En pathologie

Le surfactant fait partie de la physiopathologie du syndrome de détresse respiratoire chez le prématuré. On a mis en évidence, chez des enfants décédés de maladie des membranes hyalines, une diminution :

- de la concentration du surfactant
- et de la résistance de pneumocytes du type 2.

D) MECANISMES D'ACTION DES CORTICOSTEROIDES

L'action des corticostéroïdes intervient à différents niveaux :

- d'une part, ils accélèrent la maturité pulmonaire, en stimulant les systèmes enzymatiques, et une action sur la vascularisation pulmonaire n'est pas exclue,
- d'autre part, ils font partie du cycle hypothalamo hypophysaire par lequel le foetus influence les contractions du myomètre, les perfusions d'ACTH, de cortisol, ou de déxaméthasone chez le foetus, entraînant un déclenchement prématuré du travail.

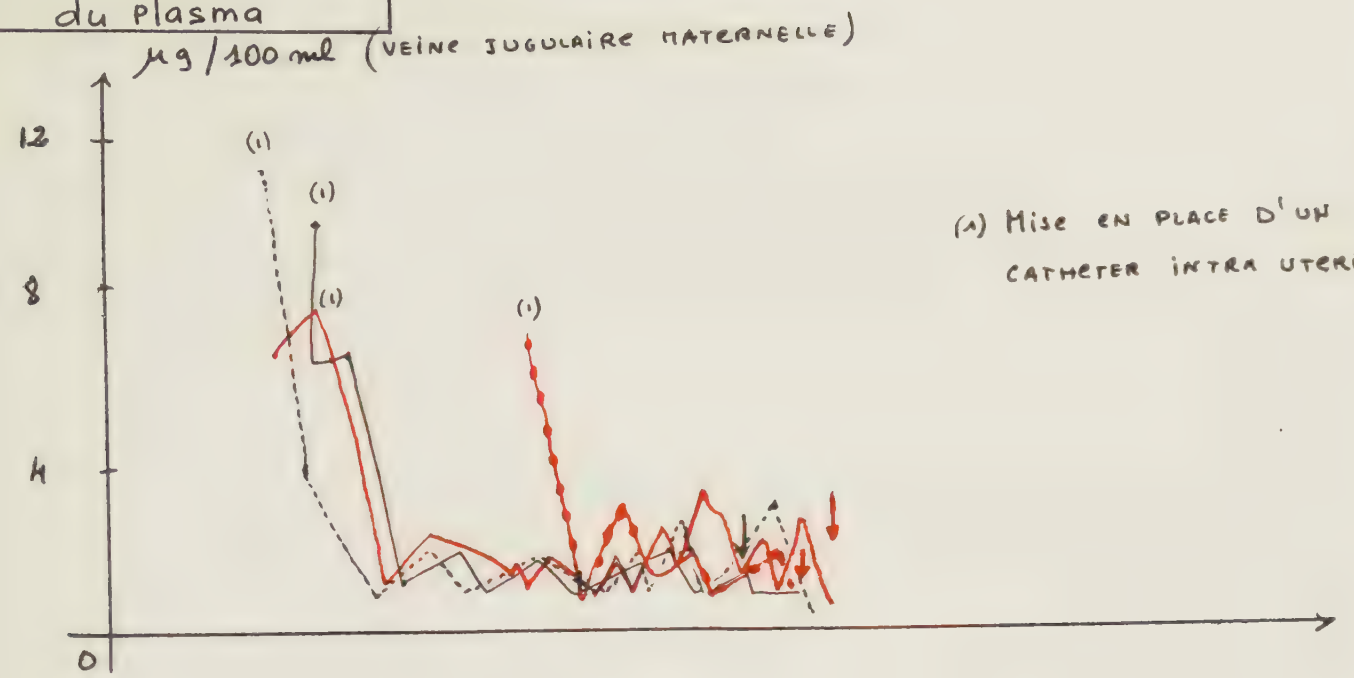
L'étude du taux plasmatique foetal des corticostéroïdes par la mise en place d'un cathéter intra utérin, chez la chèvre, montre une élévation brusque juste avant l'accouchement, sans qu'il y aît de corrélation maternelle.

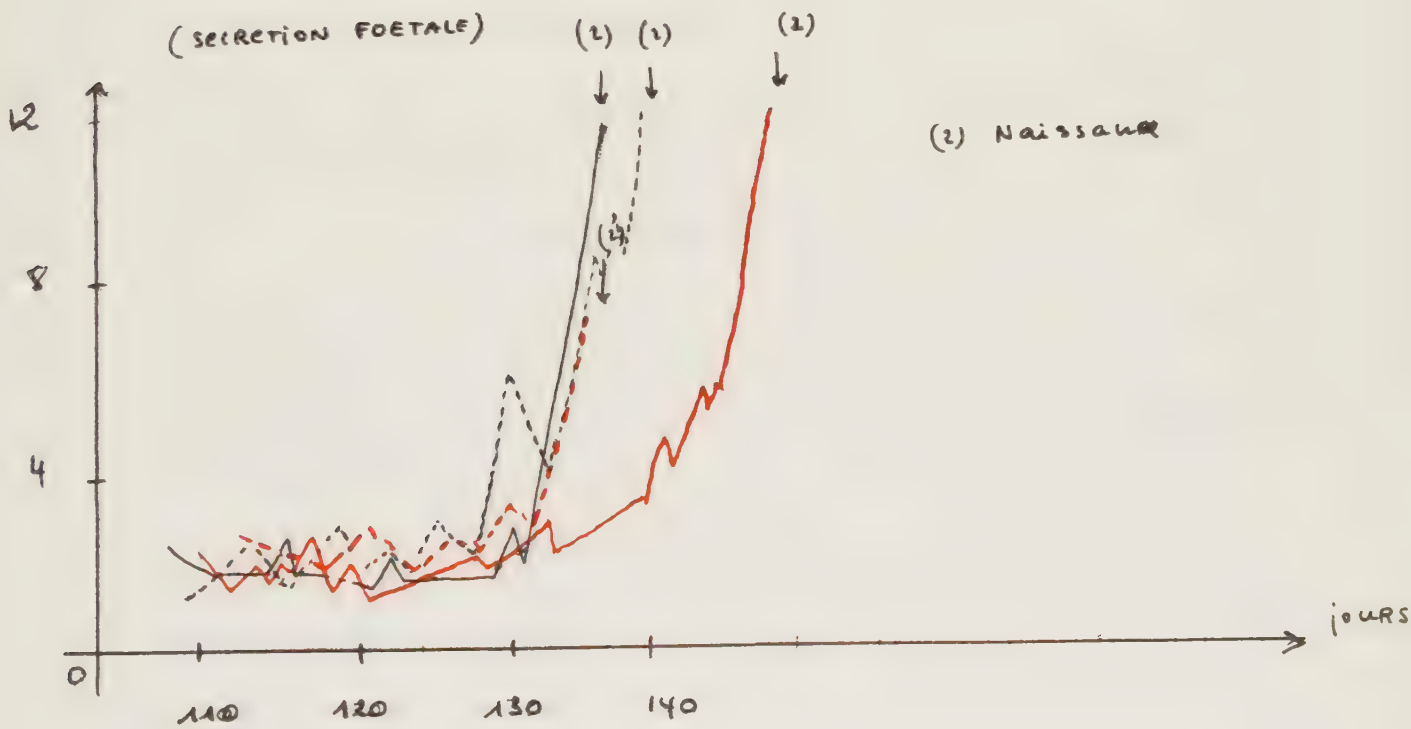
Mais l'élévation du taux maternel, obtenue après cette intervention, n'entraîne pas le déclenchement du travail (TURNBULL).

(tableau ci-contre)

L'augmentation de la sécrétion foetale de corticostéroïdes est accompagnée d'une chute de progestérone, et parallèlement on observe dans le plasma maternel une élévation du taux des oestrogènes et des prostaglandines F_2 alpha (LIGGINS), les prostaglandines stimulant l'activité utérine. Plusieurs facteurs seraient à l'origine de la sécrétion d'ACTH.

CORTICOSTEROÏDES
du plasma





(D'APRÈS TURNBULL)

2° PARTIE

I APPLICATION CHEZ LE PREMATURE

METHODE de LIGGINS

Chez le prématuré, l'immaturité des systèmes enzymatiques pulmonaires entraîne un syndrome de détresse respiratoire idiopathique.

I° - DETRESSE RESPIRATOIRE IDIOPATHIQUE

Ces syndromes s'observent le plus souvent chez le prématuré et sont définis par des critères cliniques, biologiques, radiologiques.

a) Signes cliniques :

comprenant des signes de détresse respiratoire avec polypnée et cyanose sous 40 % d'O_2. L'index de SILVERMAN étant supérieur à 5.

b) Signes biologiques :

associant l'absence d'élévation de la lactacidémie, chute de la PaO_2 sous 100 % d'O_2, dans les premières 36 heures pour les prématurés de plus de 33 semaines, dans les 12 premières heures s'il s'agit de prématurés de 33 semaines et moins.

c) Signes radiologiques :

avec cotation habituelle de 1 à . L'image radiologique est celle d'une image réticulogranitée

avec ou sans bronchogramme ou hépatisation totale du parenchyme pulmonaire pour le stade 4.

d) Signes histologiques : dans les cas de décès confirment l'existence d'une hyalinose pulmonaire.

e) Physiopathologie : Ce syndrome de prématurité semble essentiellement lié à :

- une diminution de la surface alvéolaire,
- une diminution de la concentration du surfactant dans le liquide pulmonaire,
- une diminution de la résistance des pneumocytes de type 2.

Il s'agit donc d'un syndrome global d'immaturité dans lequel la baisse de surfactant, phénomène peut-être annexe ou secondaire, et entraînant une atélectasie progressive par collapsus de tous les alvéoles.

Il existe également, chez le prématuré, des troubles de la circulation artériolaire pulmonaire, facteurs diminuant l'hématose.

Des observations montrent, chez les enfants décédés de maladie des membranes hyalines, que le poids des surrénales (étude de 387 nécropsies) est abaissé de 19 % (NAEYE).

D'après ces faits, LIGGINS suggère que les glucocorticoïdes pourraient prévenir les syndromes de détresse respiratoire néonatale en stimulant la maturité pulmonaire, d'autant qu'ils traversent le placenta chez la femme. Ils inhiberaient les précurseurs des oestrogènes (BROWN) et n'entraîneraient pas, comme chez l'animal, un accouchement prématuré.

METHODE DE LIGGINS

Deux groupes de femmes ont reçu, lors de menace d'accouchement prématuré, ou lors de complications obstétricales obligeant un déclenchement prématuré,

- soit de la Bétaméthasone,
- soit une préparation type placebo

en 2 injections intramusculaires de 12 mg et à 24 heures d'intervalle.

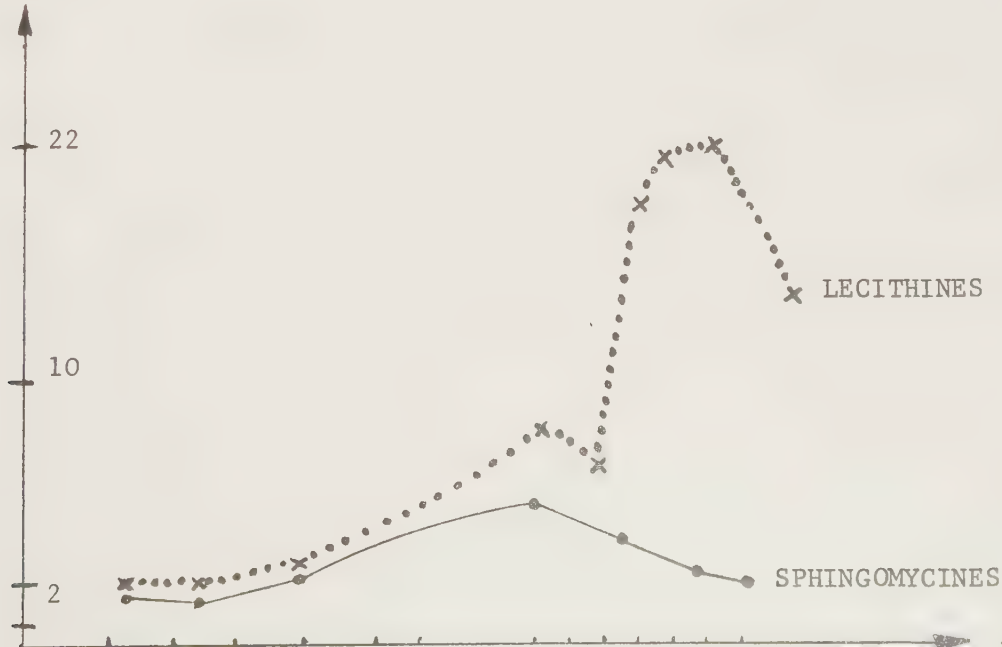
Des amniocentèses ont été pratiquées chez des volontaires avant l'administration de corticostéroïdes puis répétées 7 jours plus tard.

Les dosages de lécithine et de sphingomyéline ont été déterminés par la méthode de GLUCK. Un rapport L/S > 2 serait un critère de maturation pulmonaire.

METHODE DE GLUCK

L'étude de 302 amniocentèses démontre que les variations du taux des phospholipides, et en particulier des lécithines apparaissant dans le liquide amniotique, reflètent celles du poumon.

Le rapport lécithine/sphingomyéline pourrait donner une information sur le degré de maturité du poumon foetal ; il serait augmenté par l'administration de corticoïdes surtout après la 32ème semaine.



Les résultats obtenus confirment l'hypothèse de travail en montrant un abaissement significatif du nombre de détresses respiratoires idiopathiques ches les prématurés, lorsque les mères ont été traitées, ainsi que du pourcentage de la mortalité néonatale (surtout dans le groupe des plus immaturés).

Le délai de naissance, après le traitement, semblerait jouer puisque au-delà de 7 jours il y a eu de moins bons résultats. Mais il ne doit pas être inférieur à 24 heures.

Le traitement par Bétaméthasone est alors proposé, à titre préventif, des détresses respiratoires chez le prématuré d'autant qu'il n'a pas accéléré le déclenchement du travail, et que sa durée est trop brève pour entraîner un retard de poids (MERCIER-PAROT).

Après injection de Bétaméthasone chez la mère, les dosages de cortisol plasmatique, pratiqués quotidiennement pendant une semaine, restent abaissés pendant les 3 premiers jours, témoignant d'une suppression immédiate, et de courte durée, du cortisol endogène.

Nous avons utilisé cette méthode à partir de Mars 1973 et nous allons en étudier les résultats.

II APPLICATION DE LA METHODE DE LIGGINS

A la clinique obstétricale, le Professeur SALLE a pris l'initiative d'appliquer la méthode de LIGGINS dans un but de prévention des syndromes de détresse respiratoire idiopathique du prématuré, par l'injection des glucocorticoïdes chez la mère.

TRAITEMENT ANTEPARTUM

I° - Utilisation de la Bétaméthasone

de Mars à Octobre 1973.

a) Mode d'administration :

La Bétaméthasone a été injectée :

- par voie intramusculaire
- en 2 injections, à 24 heures d'intervalle à raison de 12 mg par injection (3 ampoules) sous forme de phosphate disodique (Betnésol).

b) Les indications :

- Les indications majeures sont les menaces graves d'accouchement prématuré, les menaces simples sont traitées lorsque le coefficient de Pepernik est élevé témoignant d'un risque important d'accouchement prématuré.
- Les risques importants d'accouchement prématuré à la visite des 6ème et 7ème mois même sans menace évidente.
- Les déclenchements prophylactiques.

c) Les contre-indications

sont en particulier les hypertensions artérielles et les antécédents d'ulcères gastroduodénaux. Les autres incidents communs aux glucocorticoïdes étant le fait de traitement prolongé ou de doses pharmacologiques plus élevées.

2° - Utilisation d'un mimétique

- Indications

Un mimétique, le Salbutamol, est employé pour arrêter les contractions utérines dans les menaces immédiates d'accouchement prématuré. En retardant l'accouchement, il a permis d'entreprendre le traitement par Bétaméthasone.

- L'administration

Se fait par voie intraveineuse, en perfusion continue de 12 à 24 heures suivant l'effet clinique obtenu.

- Incidents

En raison des propriétés adrénergiques prédominantes, vaso-dilatatrices, la surveillance du pouls et de la tension artérielle doit être étroite au début du traitement.

3° - Résultats

Nous nous proposons d'étudier l'influence d'un traitement sur l'existence et l'évolution des détresses respiratoires idiopathiques chez les prématurés, à partir des observations de la clinique obstétricale et du Service de néonatologie.

A) CHOIX DES OBSERVATIONS

Nous avons sélectionné toutes les observations d'accouchement prématuré antérieur à la 37ème semaine de gestation, de Janvier 1971 à Octobre 1973.

Les éléments retenus sont les suivants :

a) d'une part : la pathologie gravidique, la parité, le traitement reçu ou non pendant la grossesse et le mode d'accouchement,

b) d'autre part, la pathologie néonatale et son évolution, le poids, l'âge gestationnel,

c) et les dosages de laboratoire.
(L/S, tests de CLEMENTS et cortisol plasmatique).

B) MOYENS D'ETUDE

Le centre informatique des Hospices Civils de Lyon met à la disposition des médecins une structure d'accueil au sein du Service des applications médicales. Ce Service assure une aide à la conception et à la réalisation d'enquêtes médicales. Le dépouillement statistique des enquêtes s'effectue à l'aide d'un ensemble de programmes (dénommés SOS) permettant :

- des dénombrements,
- des calculs de paramètres (moyennes, écarts, types, etc...),
- des tests de signification.
- des sélections de dossiers.

Nous tenons à remercier ce Service, et tout particulièrement Monsieur BIRON, Ingénieur statisticien, d'avoir bien voulu se charger d'étudier l'importance d'un traitement sur la fréquence des membranes hyalines chez le prématuré.

A cet effet, nous avons été conduits à définir, avec l'aide du Professeur SALLE, un document de saisie (fiche ci-contre) comprenant les informations suivantes concernant : la pathologie de la grossesse, le traitement préalable et la pathologie de l'enfant.

HOSPICES CIVILS DE LYON
Docteur SALLE

ETUDE DES MEMBRANES HYALINES

NUMERO DOCUMENT U 2 7 (1 3)

HOPITAL 2 1 (4 5)

CODE MEDECIN-UNITE ⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋ (6 12)

DATE ⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋ (13 18)

CODE C (19)

NUMERO ⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋⌊⌋ (20 29)

CODE CARTE 0 1 (30 31)

I PATHOLOGIE DE LA GROSSESSE (0 = non ; 1 = oui)

ISOIMMUNISATION	⌊⌋	32
SYNDROME HTA OEDEME PROTEINURIE	⌊⌋	33
PLACENTA PRAEVIA	⌊⌋	34
INFECTION URINAIRE	⌊⌋	35
RUPTURE PREMATUREE MEMBRANES	⌊⌋	36
RETARD DE CROISSANCE	⌊⌋	37

II TRAITEMENT PREALABLE

0 = PAS TRAITEMENT ⌊⌋ 38
1 = SALBUTAMOL
2 = BETNESOL

°°° POUR LE BETNESOL SEUL

0 = DELAI DE NAISSANCE DE 24 H A 7 Jrs
1 = " " 7 H A 21 " ⌊⌋ 39

III PATHOLOGIE ENFANT

TYPE NAISSANCE (0 = simple ; 1 = multiple) ⌊⌋ 40

AGE semaine ⌊⌋ (41 42) jours ⌊⌋ (43)

	1er enfant	2ème enfant	3ème enfant
POIDS	⌊⌋⌊⌋⌊⌋ (44 47)	⌊⌋⌊⌋⌊⌋ (52 55)	⌊⌋⌊⌋⌊⌋ (60 63)
RDS (o=non;1=oui)	⌊⌋ 48	⌊⌋ 56	⌊⌋ 64
VIVANT (o=non;1=oui)	⌊⌋ 49	⌊⌋ 57	⌊⌋ 65
DECES MMH (o=non;1=oui)	⌊⌋ 50	⌊⌋ 58	⌊⌋ 66
SEXE(1=masculin; 2=féminin)	⌊⌋ 51	⌊⌋ 59	⌊⌋ 67

RDS (Détresse respiratoire idiopathique)
MMH (Maladie des membranes hyalines)

RESULTATS

A) IMPORTANCE DU TRAITEMENT ANTEPARTUM

I - Sur la fréquence des RDS

3 groupes de mères ont été sélectionnés :

1 - Les mères n'ayant reçu aucun traitement en antépartum, soit parce qu'elles arrivaient trop tard, soit parce qu'elles avaient accouché à domicile, soit parce que le traitement par Bétaméthasone n'avait pas encoré été institué.

au total : 375 mères
396 prématurés.

2 - Les mères ayant reçu avant l'accouchement un mimétique (Salbutamol) dans le but d'arrêter les contractions utérines

51 ont donné naissance à 54 prématurés

3 - Les mères ayant reçu un traitement par Bétaméthasone associé ou non à un mimétique

35 ont donné naissance à 42 prématurés

Nous n'avons inclu dans ce groupe que les mères ayant reçu 24 mg de Bétaméthasone au moins 24 heures avant l'accouchement.

Groupe 1, $\underline{80}$ prématurés ont présenté une RDS soit 20,2 %
" 2, $\overline{7}$ " " " " 12,9 %
" 3, $\underline{2}$ " " " " 4,4 %

Résultats donnés par ordinateur

- L'abaissement du taux des RDS après traitement par un mimétique n'est significatif (entre le 1er et le 2ème groupe)
- Par contre, l'abaissement du taux des RDS, après traitement par Bétaméthasone (entre le 1er et 3ème groupe est significatif ($p < 0,01$)

EFFECTIF	MERES	PREMATURES	RDS	NOMBRE DE DECES	
				PAR MMH	TOTAL
MERES NON TRAITEES	375	396	80	31	65
TRAITEES PAR MIMETIQUE (SALBUTAMOL)	51	54	7	3	8
TRAITEES PAR BETAMETHASONE (BETNESOL)	35	42	2 Jumeaux	2	4
	461	492	89	36	77

INFLUENCE DU TRAITEMENT ANTEPARTUM

SUR LA FREQUENCE DES MEMBRANES HYALINES

2 - Sur la mortalité néonatale

Taux de mortalité		Taux de mortalité par MMH	
sans traitement	: 19 %	sans traitement	: 7,8 %
sous Salbutamol	: 14 %	sous Salbutamol	: 5 %
sous Bétaméthasone	: 9 %	sous Bétaméthasone	: 4,4 %

Les différences entre ces taux ne sont pas significatives.

Parmi les 35 administrations de Bétaméthasone

Les deux RDS enregistrés sont des jumeaux nés à la 32ème semaine mais 3 semaines après le traitement.

Nous n'avons pas assez d'observations comportant de délai de naissance aussi long, pour comparer l'éventuelle incidence sur les RDS.

31 cas : 24 h < délai de naissance < 7 jours

3 cas : délai > 7 jours.

Quant à la mortalité néonatale, elle était liée à des problèmes d'iso-immunisation grave (2 cas).

Le traitement a été bien supporté par la mère et on n'a pas relevé, du moins à court terme, d'incident chez l'enfant.

B) SELECTION STATISTIQUE

1) - Nombre de mères : 461

type de naissance :

simple : 428

gemellaire : 25

trimellaire : 3

2) - Mères traitées uniquement par Salbutamol : 51

" ayant reçu du Betnésol (Bétaméthasone) : 35

3) - Nombre total de RDS : 89

décédés : 36

4) - Nombre total des

prématurés décédés : 77 vivants : 415

5) - Age (en semaines) des prématurés :

Moyenne	: 33,52
Variance	: 7,23
Ecart type	: 2,69
Valeur min.	: 20,00
Valeur max.	: 36,00
Effectif	: 461

6) Sexe

masculin 259	soit	52 %
féminin 233		48 %

7) - Pathologie gravidique présente :

iso-immunisation	: 6 %
toxémie	: 7,1 %
placenta praévia	: 9 %
infection urinaire	: 6 %
rupture prématurée des membranes	: 14 %

I ETUDE DE L'AGE

1° - Age moyen (en semaines)

Sans traitement	Betnésol
33 ± 2,6	34 ± 2,7

2° - Pour les RDS

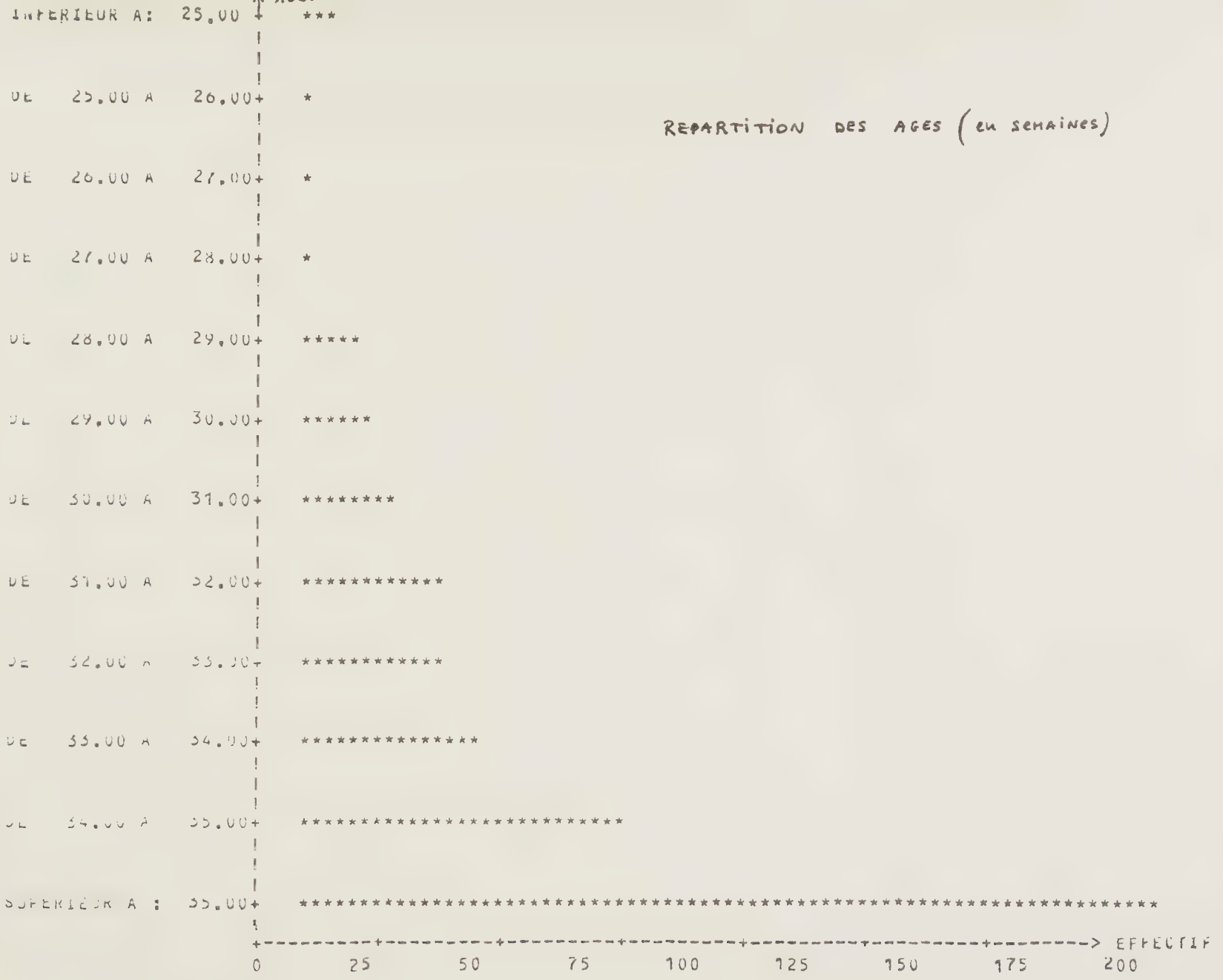
Sans traitement		Betnésol
vivants	32,72 ± 2,48	----
décédés	31,09 ± 3,34	32 (2 cas)

3° - Prématurés vivants
n'ayant pas présenté
de RDS : 33,72 ± 2,02

La répartition des RDS ne se fait pas parmi les prématurés d'âge inférieur ; pas d'influence du traitement.

Répartition des âges :
Répartition des âges par poids :) voir tableaux

REPARTITION DES AGES (en semaines)



II ETUDE DU POIDS DES PREMATURES

1° - Poids moyen :

a) dans le cas des mères non traitées

2 142 g + 580

b) dans le cas des mères traitées :

Salbutamol	Betnésol
1988 g	1983 g
± 498,49	± 500

2° - Moyenne des poids des RDS

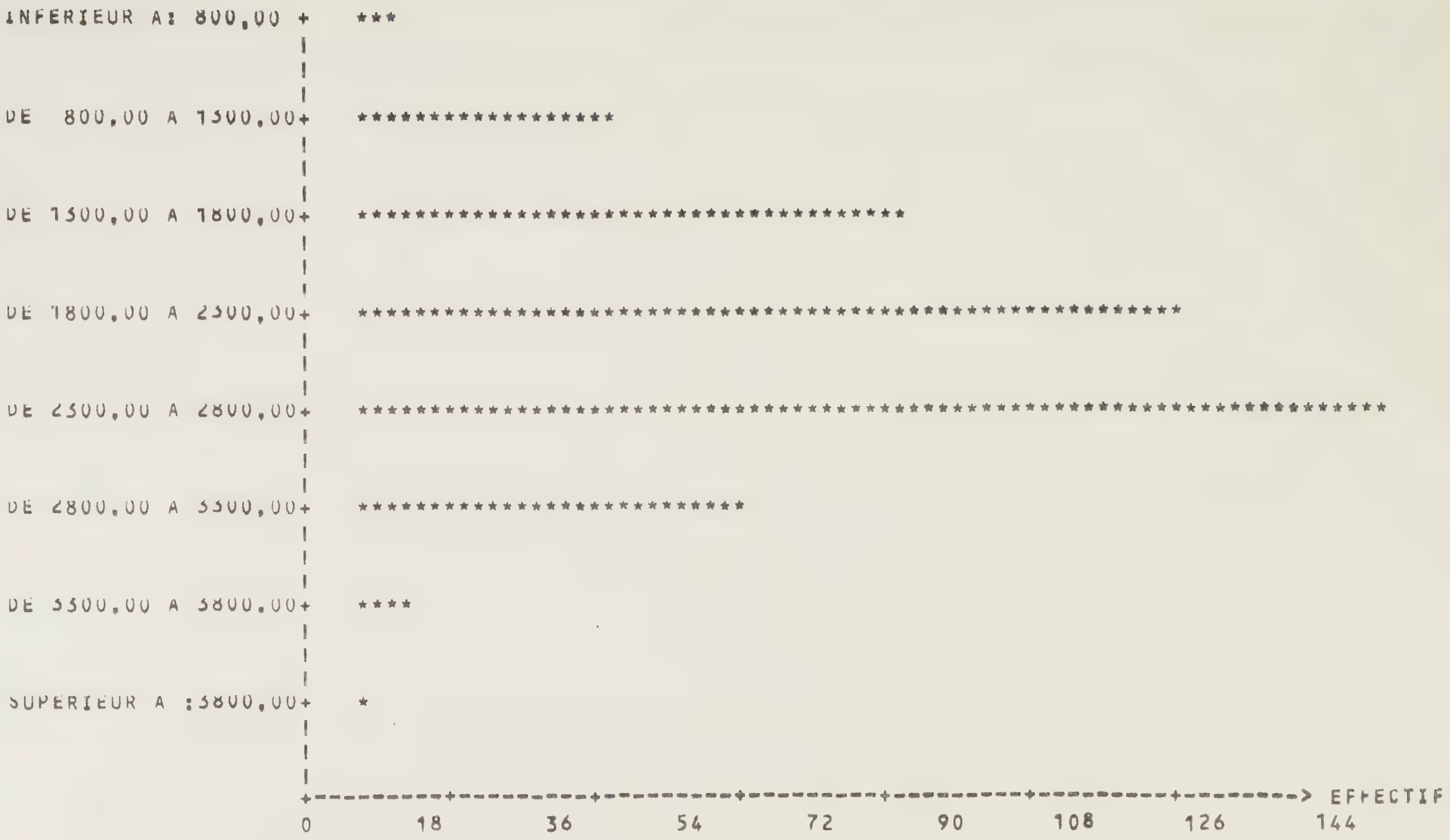
Sans traitement	Betnésol
1945 g	1120 g)) jumeaux 1250 g)
± 508	

Le poids moyen des prématurés ayant présenté des signes de détresse respiratoire n'est pas inférieur à celui des prématurés ayant été traités par Betnésol, et le traitement n'a pas eu d'incidence sur le poids.

REPARTITION DES POIDS

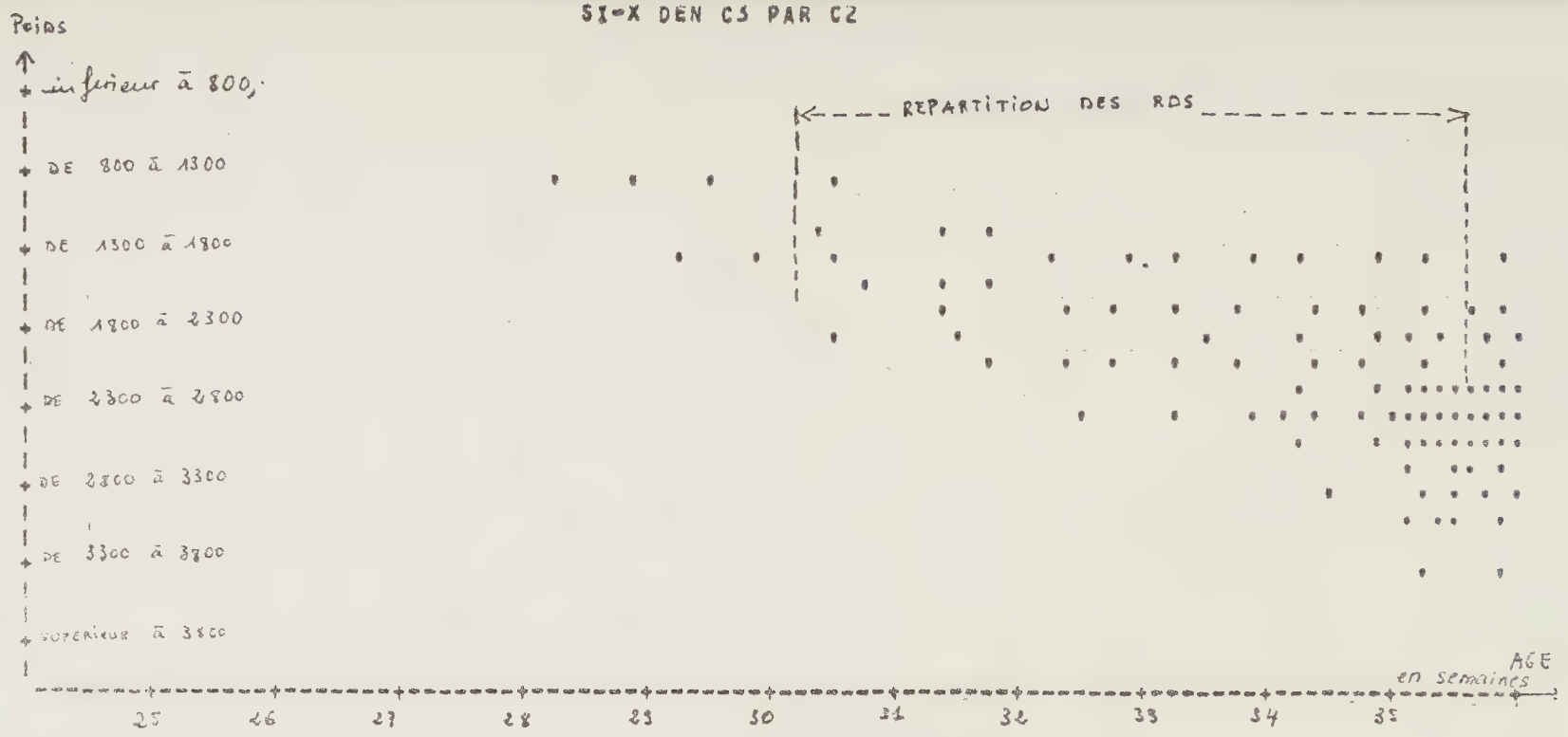
(schématisé tableau ci-contre)

Poids



REPARTITION DES POIDS

(PAR CLASSES DE 500 g.)



REPARTITION GENERALE DES AGES EN FONCTION DES POIDS

(UN POINT REPRESENTE 4 UNITÉS STATISTIQUES)

III ETUDE DE LA PATHOLOGIE GRAVIDIQUE

1 - Dénombrement

	Présence	Absence
a) Iso-immunisation	30	431
b) Toxémie	29	432
c) Placenta praevia	43	418
d) Infection urinaire	28	433
e) Rupture prématurée des membranes.....	68	393

2 - Etude en fonction des RDS

- Qu'elles soient ou non associées aux cas de pathologie gravidique. (les diabètes n'ont pas été inclus, les mères diabétiques n'ayant pas été traitées par Bétaméthasone).

Existe-t-il une relation entre les RDS présentées par le prématuré à la naissance et la pathologie présentée par la mère pendant la grossesse ?

Résultats :

1 - Placenta Praevia

QUESTION: PP ET RDS 1ER

** VARIABLE LIGNE : PLACENTA PRAEVIA
** VARIABLE COLONNE : .RDS (1 RE)

	- 1-	- 2-
PAS DEPP	350.	68.
PLAC. PRAEV.A	28.	15.

*** LIBELLE DE LA VARIABLE COLONNE

*** 1 RDS ABSENT
*** 2 RDS PRESENT

2) TOXEMIE et RDS

QUESTION: HTA ET RDS 1ER

** VARIABLE LIGNE : SYND. HTA OEDEME PROT.
** VARIABLE COLONNE : .RDS (1 RE)

	- 1-	- 2-
SYND ABSENT	357.	75.
SYND PRESENT	21.	8.

*** LIBELLE DE LA VARIABLE COLONNE

**- 1 RDS ABSENT
**- 2 RDS PRESENT

3) iso. immunisation et RDS

QUESTION: RDS ET ISO 1ER

** VARIABLE LIGNE : ISOIMMUNISATION
** VARIABLE COLONNE : .RDS (1 RE)

	- 1-	- 2-
ISOIMM. ABSENTE	356.	76.
ISOIMM. PRESENTE	22.	7.

*** LIBELLE DE LA VARIABLE COLONNE

**- 1 RDS ABSENT
**- 2 RDS PRESENT

4)

QUESTION: RUPTURE ET RDS TER

** VARIABLE LIGNE : RUPTURE PREMATUREE MEMBRAVE
** VARIABLE COLONNE : .RDS (1 RE)

	- 1-	- 2-
PAS RUPTURE	378.	73.
RUPTURE	60.	8.

*** LIBELLE DE LA VARIABLE COLONNE

**- 1 RDS ABSENT
**- 2 RDS PRESENT

5)

QUESTION: INF UR ET RDS TER

** VARIABLE LIGNE : INFECTION URINAIRE
** VARIABLE COLONNE : .RDS (1 RE)

	- 1-	- 2-
INF. UR. ABSENTE	555.	79.
INF. UR. PRESENTE	25.	4.

*** LIBELLE DE LA VARIABLE COLONNE

**- 1 RDS ABSENT
**- 2 RDS PRESENT

QUESTION: PATH GRAV PAR TTT RDS ABS

** VARIABLE LIGNE : TRAITEMENT PREALABLE
** VARIABLE COLONNE : PATH GRAV ABS
** VARIABLE CONDITION : X101 : RDS ABS ↗ ER

** EFFECTIF TOTAL :
** EFFECTIF PRESENT :
** POURCENTAGE PRESENT :

	- 1-	- 2-	- 3-	- 4-	- 5-
PAS TRAITEMENT	285.	13.	0.	0.	0.
SALBUTAMOL	45.	1.	0.	0.	0.
BETNESOL	26.	8.	0.	0.	0.

	- 1-	- 2-	- 3-	- 4-	- 5-
PAS TRAITEMENT	71.	6.	0.	0.	0.
SALBUTAMOL	5.	0.	0.	0.	0.
BETNESOL	0.	0.	0.	0.	0.

*** LIBELLE DE LA VARIABLE COLONNE

**- 1 ISO ABS
**- 2 HTA ABS
**- 3 PP ABS
**- 4 IU ABS
**- 5 RMP ABS

*** LIBELLE DE LA VARIABLE COLONNE

**- 1 ISO ABS
**- 2 HTA ABS
**- 3 PP ABS
**- 4 IU ABS
**- 5 RMP ABS

(B)

** VARIABLE LIGNE : TRAITEMENT PREALABLE
** VARIABLE COLONNE : PATH GRAV ABS
** VARIABLE CONDITION : X100 : RDS PRES ↗ ER

** VARIABLE LIGNE : TRAITEMENT PREALABLE
** VARIABLE COLONNE : PATH GRAV

** EFFECTIF TOTAL : 461
** EFFECTIF PRESENT : 181
** POURCENTAGE PRESENT : 39,26 %

	- 1-	- 2-	- 3-	- 4-	- 5-
PAS TRAITEMENT	19,	28,	26,	23,	40,
SALBUTAMOL	1,	0,	10,	3,	14,
BETNESOL	9,	0,	5,	0,	2,

	- 1-	- 2-	- 3-	- 4-	- 5-
	356,	19,	0,	0,	0
	50,	1,	0,	0,	0
	26,	9,	0,	0,	0

*** LIBELLE DE LA VARIABLE COLONNE

**- 1 ISO PRES
**- 2 HTA PRES
**- 3 PP PRES
**- 4 IU PRES
**- 5 RMP PRES

*** LIBELLE DE LA VARIABLE

**- 1 ISO ABS
**- 2 HTA ABS
**- 3 PP ABS
**- 4 IU ABS
**- 5 RMP ABS

(A)

** VARIABLE LIGNE : TRAITEMENT PREALABLE
** VARIABLE COLONNE : PATH GRAV ABS

** VARIABLE LIGNE : TRAITEMENT PREALABLE
** VARIABLE COLONNE : PATH GRAV
** VARIABLE CONDITION : X101 : RDS ABS ∧ ER

** EFFECTIF TOTAL : 461
** EFFECTIF PRESENT : 141
** POURCENTAGE PRESENT : 30,59 %

	- 1-	- 2-	- 3-	- 4-	- 5-
PAS TRAITEMENT	13,	20,	12,	22,	34,
SALBUTAMOL	1,	0,	9,	2,	12,
BETNESOL	8,	0,	5,	0,	2,

*** LIBELLE DE LA VARIABLE COLONNE

**- 1 ISO PRES
**- 2 HTA PRES
**- 3 PP PRES
**- 4 IU PRES
**- 5 RMP PRES

	- 1-	- 2-	- 3-	- 4-	- 5-
PAS TRAITEMENT	6,	8,	14,	1,	6,
SALBUTAMOL	0,	0,	1,	1,	2,
BETNESOL	0,	0,	0,	0,	0,

*** LIBELLE DE LA VARIABLE COLONNE

**- 1 ISO PRES
**- 2 HTA PRES
**- 3 PP PRES
**- 4 IU PRES
**- 5 RMP PRES

(c)

** VARIABLE LIGNE : TRAITEMENT PREALABLE
** VARIABLE COLONNE : PATH GRAV
** VARIABLE CONDITION : X100 : RDS PRES ∧ ER

IV DOSAGES DE LABORATOIRE

1 - Une modification du rapport L/S n'a pu être évaluée en raison d'un nombre insuffisant de dosages pratiqués à la fois avant et après l'injection de Bétaméthasone.

---

2 - Cortisol plasmatique

Travail dû à P. FARGIER

Le cortisol plasmatique a été étudié comparativement chez :

- des nouveaux-nés à terme et des prématurés
- des mères ayant ou non reçu 24 mg de Bétaméthasone avant les 24 heures de l'accouchement.

Il s'avère que le traitement n'a pas influencé les taux de cortisol plasmatique ni de la mère, ni de l'enfant. Il n'y a pas de différence significative entre les taux relevés chez les prématurés et chez les nouveaux-nés à temre.

(tableau ci-contre)

	N	AGE GESTATIONEL (semaines)	CORTISOL PLASMATIQUE MERE ug/100ml	CORTISOL PLASMATIQUE ENFANT ug/100ml
NOUVEAUX NES A TERME	27	39.8 ± 1.1	49.59 ± 13.81	28.81 ± 6.94
PREMATURES (mères ayant reçu 24 mgr de BETAMETHASONE avant les 24 h de l'accouchement)	23	31.8 ± 3.9	44.95 ± 17.23	20.47 ± 8.19
PREMATURES (mères n'ayant rien reçu avant l'accouchement)	28	33.0 ± 1.8	36.00 ± 14.92	20.05 ± 7.87

Pourcentage des RDS

1 - Mères non traitées

50 % des placenta praevia sont associés à une RDS
38 % des toxémies " " "
31 % des iso-immunisations " " "
13 % des ruptures des membranes " "
16 % des infections urinaires " "

2 - Lorsque les mères ont été traitées par Bétaméthasone

Il n'y a eu aucun cas de RDS associé à une pathologie gravitique.
On avait 9 cas d'iso-immunisation
1 " toxémie
5 " placenta praevia
0 " infection urinaire
2 " ruptures de membranes.

Compte-tenu de ce résultat, on a été amené à tester la signification du traitement par rapport à la pathologie gravidique en établissant les tableaux de contingence A, B, C.

combinaison des variables :

- Traitement préalable
- Pathologie gravidique (présente ou absente)

suivant la présence)) de RDS et l'absence)

En l'absence de pathologie gravidique, la réduction des RDS, par le traitement, a été aussi importante qu'en sa présence.

La Bétaméthasone n'agit pas en fonction de la pathologie gravidique.

CONCLUSIONS

1° - Nous rapportons notre expérience du traitement préventif des maladies des membranes hyalines chez le prématuré, par l'injection de Bétaméthasone chez la mère 24 heures avant l'accouchement selon la méthode proposée par LIGGINS.

2° - Ce travail a porté uniquement sur l'année 1973, mais nous avons considéré les accouchements prématurés de 1971-1972. De Janvier 1971 à Janvier 1973, 461 mères ont été admises pour accouchement prématuré et ont donné naissance à 492 enfants. Trois groupes ont été sélectionnés :

1 - 375 mères n'ont rien reçu avant l'accouchement, soit parce qu'elles arrivaient trop tard, soit parce que les méthodes n'étaient pas encore appliquées.

2 - 51 ont reçu un Béta-mimétique (Salbutamol) dans le but d'arrêter les contractions utérines.

3 - 35 ont reçu de la Bétaméthasone, 2 injections de 12 mg par voie intramusculaire à 24 heures d'intervalle, associée ou non à un Béta-mimétique.

3° - L'étude statistique montre que sur 492 naissances (25 jumeaux - 9 triplés), le taux de détresse respiratoire idiopathique est le suivant :

1er groupe 20,2 % - 2ème groupe 12,4 % - 3ème groupe 4,4 %

4° - L'étude statistique confirme que dans les deux premiers groupes il n'y a aucune différence. Au contraire, lorsque la mère a été traitée par les glucocorticoïdes, les taux de détresse respiratoire idiopathique sont significativement abaissés.

5° - Compte-tenu de cette statistique, nous préconisions les glucocorticoïdes dans la prévention des maladies des membranes hyalines. Nous pensons, par ailleurs, qu'à la visite du 6ème ou 7ème mois, lorsque le coefficient de Papernik est élevé, témoignant d'un risque d'accouchement prématuré, l'injection de Bétaméthasone est à conseiller.

Le Président de la Thèse

Vu, le Directeur de l'U.E.R., Grange Blanche

D. GERMAIN

Le Président de l'Université
Claude Bernard, le Premier Vice-Président
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

R. TOURAINE

REFERENCES

- DAWES G.S. Oxford, United Kingdom, Animal physiology and perinatal medecine (Lausanne 1972)
- DELEMOS R.A., SHERMETA D.W., KNELSON J.H., KOTAS R. and AVERY M.E., Acceleration of appearance of pulmonary surfactant in the fetal lamb by administration of corticosteroids. Amer. Rev. Resp. Dis., 102 : 459 . 1970.
- GLUCK L., KULOVICH M.V., BORER R.C., BRENNER P.H., ANDERSON G.G. and SPELLACY W.N. ; Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. Amer J. Obstet. Gynec., 109-440 . 1971.
- JOLY J.B., Concours Médical, 1968.90 (10) 2067-2076
- KOTAS R.V. and AVERY M.E. : Accelerated appearance of pulmonary surfactant in the fetal rabbit - J. Appl. Physiol., 30.358, 1971.
- LIGGINS G.C. : KENNEDU P.C., HOLM L.W. 1967 - Faillure of initiation of parturition after electrocoagulation of the pituitary of the fetal lamb. Am. J. Obstet, Gynec. 98, 1080-1086.
- LIGGINS G.C. : J. ENDOCR - 1968 . 42,325-329.
- LIGGINS G.C. : Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. H. ENDOCR., 45 : 515-1969
- LIGGINS G.C. : Prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants steroids. Pediatrics, Vol. 50, 515-525 . 1972.
- LIGGINS G.C., GRIEVES S.A., KENDALL J.Z. and KNOS B.S., the physiological roles of progesterone, oestradiol - 17 and prostaglandin F_2 in the control of ovine parturition. J. Reprod Fertil, suppl. 16, p. 85, 1972.

- PARIENTE R., ANDRE-BOUGARAN J. (Mme), LEGRAND M., CAYROL E., LETURCQ E., 1973 - février. Les surfactants pulmonaires. Path. Biol., 21, 196-206.
- SALLE B., Maladie des membranes hyalines chez le nouveau-né - Pédiatrie - XXVII, n° 1 - 1972. p. 27 à 36.
- SALLE B., Résultats du traitement antepartum par les glucocorticoïdes pour la prévention du syndrome de détresse respiratoire chez le prématuré. Presse médicale - In press.